

“Tiêu chuẩn chẩn đoán nám là gì?” “Nguyên nhân gây ra nám da” “Tác dụng của laser toning” “Nên điều trị nám như thế nào?” Chương này sẽ trả lời về bốn câu hỏi này.

18.1 Chuẩn đoán nám da

Nám da là một chứng tăng hắc tố phổ biến xảy ra ở những vùng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, đặc biệt là trên mặt. Nó hiếm khi xảy ra trước tuổi dậy thì và thường thấy ở phụ nữ, đặc biệt là phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Nó cũng được quan sát thấy ở 10% nam giới. Các vết nám mới thường phát sinh và các vết nám hiện tại có thể trở nên trầm trọng hơn trong thai kỳ. Các triệu chứng xuất hiện dưới dạng các dát màu nâu có viền không đều và xảy ra đối xứng trong sự phân bố ánh sáng mặt trời trên mặt. Chúng thường được hợp nhất thành một mô hình lưới. Chúng bị tối đi bởi ánh sáng mặt trời, khiến chúng trở nên tối tệ hơn trong mùa hè và cải thiện trong mùa đông, tức là có sự thay đổi theo mùa. Nám da phổ biến ở phụ nữ châu Á và gốc Tây Ban Nha sống ở những khu vực có ánh sáng mặt trời mạnh. Nám da thường xảy ra ở những bệnh nhân có loại da Fitzpatrick IV, V và VI [1].

Chẩn đoán phân biệt đối với bệnh nám bao gồm nốt Ota, nốt Ota hai bên bất thường giống như dát (ABNOM, Hori's macules), tăng sắc tố do thuốc, ban đỏ loạn sắc tố dai dẳng (EDP),

Lichen planus pigmentosus, ranh giới đột ngột giữa tóc mai và vùng da sáng hơn ở phía sau, phát ban dạng lichen do thuốc, bệnh hắc tố Riel, tăng sắc tố sau viêm (PIH), rối loạn sắc tố trưởng thành, tăng sắc tố quanh hốc mắt, bệnh gai đen, ephelides, lentigines, ochronosis ngoại sinh, v.v. [2]

Rodrigues và cộng sự đã đề cập đến hai đặc điểm của nám giúp phân biệt với các rối loạn sắc tố khác [2]. Đầu tiên, nám xảy ra ở vành ổ mắt và hiếm khi xảy ra ở hàm dưới. Thứ hai, nám không có màu tối, chẳng hạn như nám do tăng sắc tố do thuốc hoặc ban đỏ dyschromicum perstans (EDP) và cũng không có màu xám như xi măng. Tuy nhiên, trên thực tế, thường khó chẩn đoán phân biệt nám da.

Vì nám da không có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng nên phải thực hiện chẩn đoán bằng cách loại trừ. Tuy nhiên, các đặc điểm của nám mà tôi nghĩ là hữu ích cho việc chẩn đoán là: Đầu tiên, nám có màu nâu. Nám được chia thành loại nám thượng bì, nám trung bì và loại hỗn hợp theo vị trí của sắc tố, nhưng hầu hết các loại nám đều thuộc loại thượng bì hoặc loại hỗn hợp. Trong loại nám hỗn hợp, sắc tố da melanin được quan sát thấy ở lớp trung bì gần với lớp bề mặt. Do đó, nó trông có màu nâu chứ không phải xám hay xanh. Thứ hai, đường viền của nám mờ hơn là không đều. Nám da không có ranh giới rõ ràng như lentigo nên khó phân chia ranh giới với da thường. Thứ ba, nám xuất hiện đối xứng 2 bên và xuất hiện ở vị trí tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Nếu nó xuất hiện đơn phương hoặc nếu nó xuất hiện ở khu vực không tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, thì đó không phải là nám. Thứ tư, nám thường hợp nhất thành dạng lưới. Các vết nám không bao gồm các mảng màu nâu độc lập mà liên kết với nhau, hầu hết tạo thành một mảng duy nhất.

18.2 Các vấn đề của nám da

Điều trị nám bằng laser có thể gây ra ba vấn đề. Đầu tiên, nám tiềm ẩn có thể chuyển thành nám thực sự. Thứ hai, nám hiện tại có thể trở nên tồi tệ hơn. Thứ ba, sau khi điều trị bằng laser, nám có thể xuất hiện ngay cả ở những vùng da không được chiếu tia laser. Chúng ta sẽ lần lượt xem xét ba vấn đề này.

Đầu tiên, khi ánh sáng xung cường độ cao (IPL) phổ biến trong phòng khám tư nhân, các sắc tố sau IPL tương tự như nám thường được tìm thấy. Negishi et al. đã nghiên cứu hiện tượng này bằng cách so sánh ảnh bình thường với ảnh chụp bằng máy ảnh tia cực tím (UV) [3]. Một cuộc khảo sát trên 223 phụ nữ Nhật Bản cho thấy 63 người (28,3%) bị nám không thể nhìn thấy dưới ánh sáng bình thường nhưng có thể nhìn thấy bằng tia UV. Đó là, nám tiềm ẩn đã được quan sát. Ngoài ra, các phát hiện lâm sàng cho thấy ở những bệnh nhân bị nám tiềm ẩn do tia UV, nám mới xuất hiện ở cùng một khu vực lâm sàng sau khi IPL. Trong quá trình điều trị bằng laser, điều quan trọng cần lưu ý là mặc dù chúng ta không thể nhìn thấy vết nám khi kiểm tra khuôn mặt của bệnh nhân bằng mắt thường, nhưng vẫn luôn có khả năng bị nám tiềm ẩn.

Thứ hai, khi điều trị nám bằng các thông số laser được biết là có hiệu quả đối với các rối loạn sắc tố khác, ban đầu nám có vẻ như biến mất, nhưng trở nên sậm màu hơn theo thời gian, và sau đó với một lần điều trị bằng laser khác, vết nám có vẻ như biến mất trở lại, nhưng lại trở nên sậm màu hơn [4,5]. Như vậy, cái vòng luẩn quẩn. Nếu nám không được chẩn đoán chính xác và được điều trị như một rối loạn sắc tố khác, nám có thể trở nên tồi tệ hơn. Do đó, chẩn đoán chính xác là rất quan trọng trong bệnh nám da.

Thứ ba, sau khi điều trị bằng laser, nám có thể xuất hiện ngay cả ở những vùng da không được chiếu tia laser. Lee và cộng sự. đã điều trị cho một bệnh nhân nữ 37 tuổi bị ABNOM bằng laser Nd:YAG Q-switched 1064 nm năm lần trong khoảng thời gian bốn tuần. Một tháng sau, nám được quan sát xung quanh ABNOM [6]. Nám da xuất hiện ở những vùng không được chiếu tia laser.

Ba vấn đề được xem xét ở trên—nám tiềm ẩn chuyển thành nám thực tế, nám hiện tại trở nên tồi tệ hơn, nám mới phát hiện sau khi điều trị các rối loạn sắc tố khác như ABNOM—có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng laser tại phòng khám tư nhân. Những tình huống này đã gây khó khăn cho cả bác sĩ và bệnh nhân. Vì vậy, trước đây, laser bị chống chỉ định trong điều trị nám

18.3 Kích hoạt tế bào hắc tố.

Tại sao những điều này xảy ra? Cơ chế bệnh sinh của nám chưa được biết rõ, nhưng các tế bào hắc tố hoạt tính sinh học, nguyên nhân di truyền, tác động nội tiết tố và tia UV được biết là quan trọng [7]. Các nguyên nhân khác có thể bao gồm thuốc tránh thai, liệu pháp thay thế estrogen, rối loạn chức năng buồng trứng hoặc tuyến giáp nhẹ, khối u buồng trứng, mỹ phẩm, dinh dưỡng, nhiễm độc ánh sáng, thuốc dị ứng ánh sáng và thuốc động kinh [7]. Tôi đặc biệt tin rằng tế bào hắc tố hoạt hóa là vấn đề cơ bản [8]. Tức là có thể coi nám da là trạng thái hoạt động tổng hợp hắc tố melanin.

Kang và cộng sự. so sánh kiểm tra mô học của vùng da bị nám và vùng da bình thường xung quanh ở 56 bệnh nhân bị nám Hàn Quốc [9]. Kết quả cho thấy, sắc tố melanin gia tăng rõ rệt ở thượng bì, đặc biệt là ở lớp đáy. Ngoài ra, sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về độ đàn hồi do năng lượng mặt trời đã được quan sát thấy ở da bị nám so với da bình thường. Các phát hiện bằng kính hiển vi điện tử cho thấy các tế bào hắc tố ở vùng da bị nám có nhiều ty thể, bộ máy Golgi, mạng lưới nội chất thô và ribosome hơn so với các tế bào hắc tố bình thường (Hình 18.1). Nói cách khác, các tế bào hắc tố trong vùng da bị nám là “tế bào hắc tố được kích hoạt” được kích hoạt nhiều hơn bình thường để tạo ra hắc tố và thực sự tạo ra nhiều hắc tố hơn.

Vì vậy, mặc dù chúng ta không biết chính xác nguyên nhân gây ra nám, nhưng liệu việc ức chế sản sinh hắc tố có cải thiện được tình trạng nám hay không?

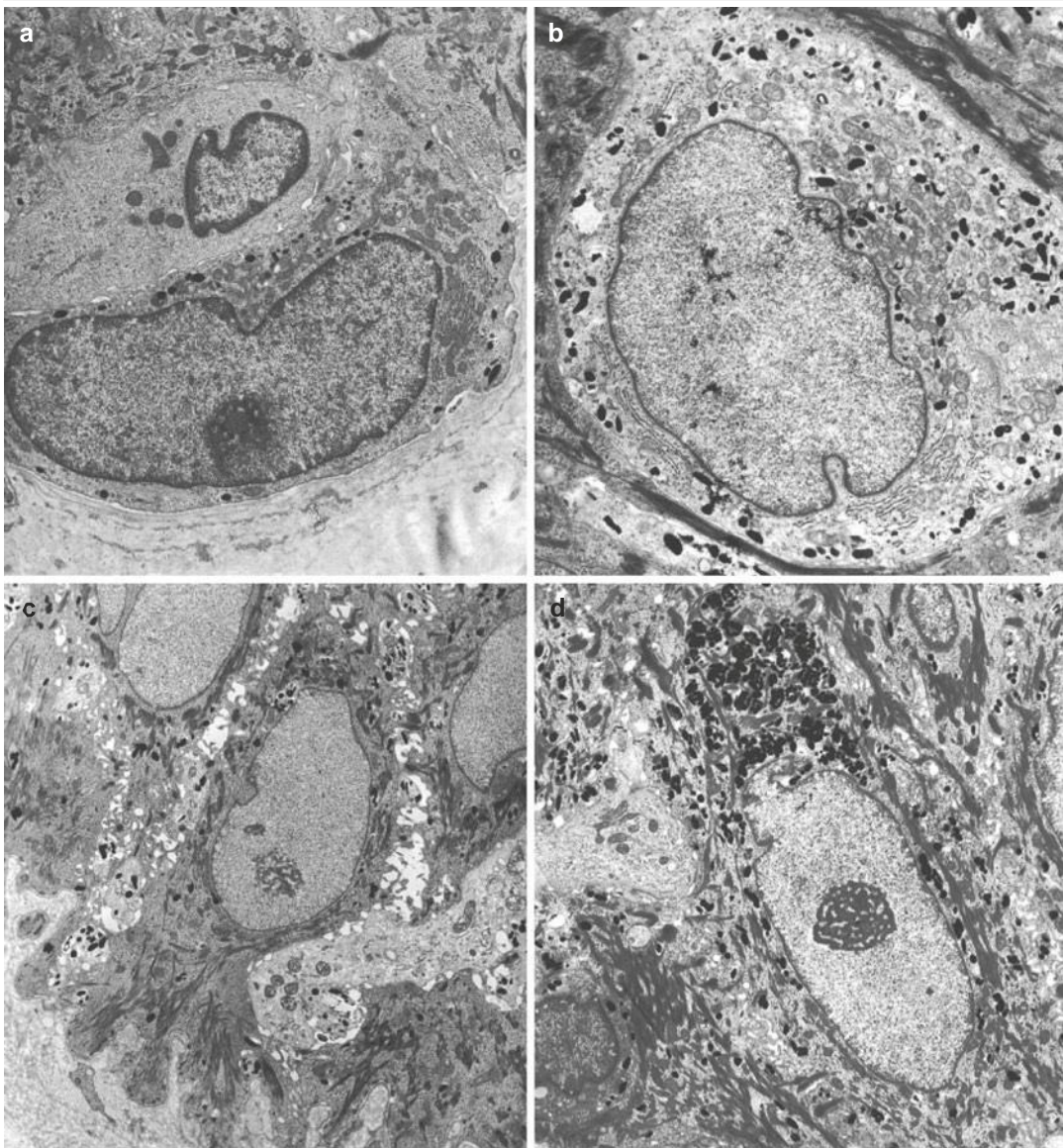


Fig. 18.1 Kính hiển vi điện tử của da quanh sọc và da bị nám. Melanocytes trong (a) da quanh móng và (b) da bị nám. Các tế bào hắc tố tổn thương chứa đầy ty thể, Bộ máy Golgi, mạng lưới nội chất thô và ribosome

ở perikaryon hơn là các tế bào hắc tố ở da bình thường. Keratinocytes ở (c) da bị tổn thương và (d) da bị nám. Sao chép từ [9]

18.4 Quá trình hình thành sắc tố

Quá trình sinh tổng hợp melanin cho thấy axit amin tyrosine được chuyển đổi thành DOPA, DOPAquinone bởi enzyme tyrosinase, sau đó thông qua các quá trình khác nhau, cuối cùng eumelanin được gọi là DHI và DHICA được tạo ra, và pheomelanin cuối cùng được tạo ra bởi glutathione hoặc cysteine trong DOPAquinone. Sự biến đổi tyrosine thành DOPA bởi tyrosinase trong quá trình này là một bước giới hạn tốc độ

quan trọng trong việc xác định tốc độ hình thành hắc tố [1]. Đó là lý do tại sao hydroquinone, một chất ức chế tyrosinase, được biết đến là chất làm giảm sắc tố mạnh nhất. Như vậy, melanin là sản phẩm cuối cùng được tạo ra bởi quá trình oxy hóa axit amin tyrosine bởi enzyme tyrosinase. Do đó, các chất chống oxy hóa ngăn ngừa quá trình oxy hóa cũng sẽ hỗ trợ trong việc làm trắng. Bảo quan tổng hợp melanin là melanosome trong tế bào hắc tố. Melanosome được hình thành trong cơ thể Golgi và có hình bầu dục thuôn dài. Melanosome trưởng thành thông qua quá trình sinh tổng hợp melanin. Theo

mức độ trưởng thành, melanosome được chia thành bốn giai đoạn. Melanosome ở giai đoạn 1 và 2 lần lượt là “giai đoạn chưa có melanin” và “giai đoạn chỉ có pheomelanin”, và da có melanosome ở giai đoạn 1 và 2 trông sáng hơn. Melanosome ở giai đoạn 3 và 4 được tạo thành từ eumelanin và da có melanosome ở giai đoạn 3 và 4 có màu tối [10].

Số lượng và mật độ tế bào hắc tố không đổi bất kể chủng tộc và màu da [11]. Vì vậy, lý do cho sự khác biệt về màu da không phải là do số lượng tế bào hắc tố. Sự khác biệt về màu da được xác định, thứ nhất, bởi hoạt động tạo hắc tố trong tế bào hắc tố, thứ hai, bởi tỷ lệ melanosome trưởng thành được mô tả ở trên, và thứ ba, bởi sự di chuyển và phân phối của melanosome tới tế bào sừng.

Khi melanosome chứa đầy melanin, melanosome di chuyển đến đuôi gai để chuyển đến tế bào sừng. Melanosome di chuyển đến sợi nhánh thông qua vi ống, một loại protein tế bào liên quan đến chuyển giao chất, trong đó các protein như kinesin và dynein có liên quan [1]. Niacinamide là một loại thuốc ức chế quá trình phân phối melanosome này và được sử dụng làm nguyên liệu cho mỹ phẩm làm trắng, giảm sắc tố [12].

Các melanosome, nằm phía trên nhân của tế bào sừng, được cho là bị phân hủy trong quá trình sừng hóa. Điều này là do ngay cả ở những loại da sẫm màu, cấu trúc của melanosome không được quan sát thấy trong tế bào sừng của lớp sừng, lớp ngoài cùng của da. Một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng melanosome bị phá vỡ thông qua quá trình autophagy và melanosome dần dần bị phá vỡ khi hành động autophagy bị suy yếu ở da sẫm màu [7].

18.5 Đường truyền tín hiệu

Các con đường tín hiệu điều chỉnh sự hình thành hắc tố là gì? Không phải tất cả các con đường truyền tín hiệu của quá trình tạo hắc tố đều chưa được biết đến. Chúng ta hãy xem xét một vài sự thật đã biết.

Đầu tiên, một yếu tố điều chỉnh chính của quá trình tạo hắc tố được biết đến là Yếu tố phiên mã liên quan đến Microphthalmia (MITF) trong nhân tế bào hắc tố. Các enzym quyết định quá trình hình thành sắc tố là tyrosinase, TRP-1 và TRP-2, cả hai đều là sản phẩm phiên mã của MITF.

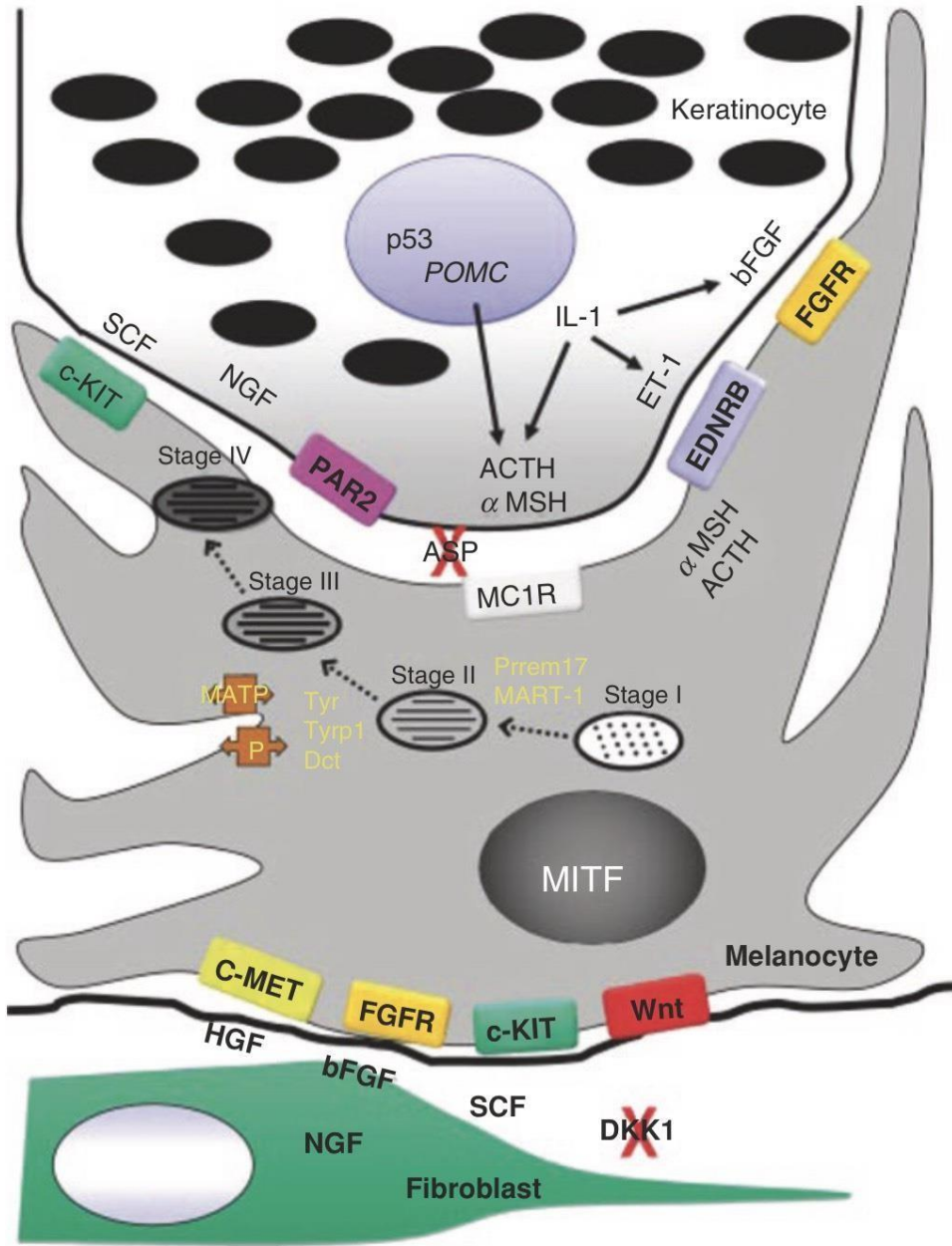
Con đường truyền tín hiệu phổ biến nhất hiện nay là con đường cAMP/PKA (Hình 18.2). Bằng tia cực tím, proopiomelanocortin (POMC) được biểu hiện trong tế bào sừng thông qua chất ức chế khối u p53, và β -endorphin và α -MSH được sản xuất. α -MSH được tiết ra bên ngoài tế bào làm tăng cAMP (AMP vòng) và PKA (Protein Kinase A) trong tế bào hắc tố thông qua MC1R của màng tế bào hắc tố xung quanh, kích

hoạt protein liên kết với yếu tố phản ứng cAMP (CREB) và cuối cùng tạo ra hắc tố thông qua MITF [14].

Ngoài trừ con đường cAMP/PKA, còn có con đường Wnt (con đường Wnt/ β -catenin) và con đường MAPK (con đường MAP Kinase). Kondo et al. gần đây đã báo cáo DKK1 (Dickkopf related protein 1) và NRG1 (Neuregulin-1) là các yếu tố cận tiết được tiết ra từ nguyên bào sợi [14]. DKK1 là một yếu tố được tiết ra bởi các nguyên bào sợi ở trung bì của lòng bàn tay và lòng bàn chân và ức chế con đường Wnt (con đường Wnt/ β -catenin). NRG1 được biểu hiện cao trong nguyên bào sợi ở những bệnh nhân da sẫm màu và điều hòa con đường MAPK (MAP Kinase con đường) thông qua các thụ thể ErbB3 hoặc ErbB4. Có thể thấy rằng các nguyên bào sợi cũng tham gia vào quá trình hình thành hắc tố. Vẫn chưa biết nhiều về con đường truyền tín hiệu điều chỉnh quá trình tạo hắc tố.

Càng nhiều thông tin được tiết lộ về con đường truyền tín hiệu, các tác nhân khử sắc tố mới hơn sẽ có thể được phát triển. Nhưng điều đầu tiên chúng tôi lưu ý trong lộ trình truyền tín hiệu vào thời điểm này là thực tế là quá trình tạo hắc tố bắt đầu thông qua tia cực tím và tế bào sừng. Điều này cho thấy rằng một lối sống làm giảm tia cực tím và một tế bào sừng khỏe mạnh là rất quan trọng. Thứ hai, không chỉ lớp biểu bì mà cả nguyên bào sợi của lớp hạ bì cũng tham gia vào quá trình truyền tín hiệu. Do đó, quy trình làm cho lớp bì khỏe mạnh cũng sẽ giúp làm sáng da. Thứ ba, khi các nghiên cứu gần đây về nguyên nhân gây nám được tiến hành, người ta đã biết rằng tế bào hắc tố, tế bào sừng, nguyên bào sợi, cũng như tế bào nội mô mạch máu và tế bào bã nhờn, cũng tham gia vào quá trình tăng sắc tố [15]. Do đó, điều trị làm sáng da không chỉ dừng lại ở việc loại bỏ sắc tố hay thoa kem chống nắng tốt mà còn gợi ý rằng điều quan trọng là làm cho toàn bộ làn da khỏe mạnh.

Hình. 18.2 Các yếu tố khác nhau điều chỉnh các chức năng tế bào hắc tố và con đường truyền tín hiệu. Sao chép từ [13]



18.6 Chất làm giảm sắc tố và sự hình thành hắc tố.

Tùy thuộc vào quá trình sinh tổng hợp melanin và con đường truyền tín hiệu, các chất làm giảm sắc tố có thể được phân thành 3 loại chính (Bảng 18.1). Đây là những tác nhân làm mất sắc tố trước khi tạo hắc tố, làm giảm sắc tố trong quá trình tạo hắc tố và làm giảm sắc tố sau khi tạo hắc tố [12]. Một loại thuốc tiêu biểu cho các tác nhân làm giảm sắc tố trước khi hình thành hắc tố là axit tranexamic. Các loại thuốc tiêu biểu cho các chất làm giảm sắc tố trong quá trình hình thành hắc tố là hydroquinone và axit ascorbic, và các chất làm giảm sắc tố sau quá trình hình thành hắc tố là niacinamide và axit glycolic.

Vậy Laser toning hoạt động ở giai đoạn nào ?

Table 18.1 Phân loại các chất làm giảm sắc tố theo quá trình hình thành sắc tố. Sao chép từ [12]

Giai đoạn tổng hợp melanin	Deposition	Active molecules
Trước tổng hợp melanin	Tyrosinase transcription	Tretinoin, c-2 ceramide
	Tyrosinase glycosylation	PaSSO ₃ Ca
	Inhibition of plasmin	Tranexamic acid
Trong tổng hợp melanin	Tyrosinase inhibition	Hydroquinone, mequinol, azelaic acid, kojic acid, arbutin, deoxyarbutin, licorice extract, rucinol, 2,5-dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone, N-acetyl glucosamine, resveratrol, oxyresveratrol, ellagic acid, methyl gentisate, 4-hydroxyanisole
	Peroxidase inhibition	Phenolic compounds
	Reactive oxygen species scavengers	Ascorbic acid, ascorbic acid palmitate, thiocctic acid, hydrocumarins
Sau khi tổng hợp melanin	Tyrosinase degradation	Linoleic acid, α -linoleic acid
	Inhibition of melanosome transfer	Niacinamide, serine protease inhibitors, retinoids, lecithins, neoglycoproteins, soybean trypsin inhibitor
	Skin turnover acceleration	Lactic acid, glycolic acid, linoleic acid, retinoic acid
	Regulation of melanocyte environment	Corticosteroids, glabridin
	Interaction with copper	Kojic acid, ascorbic acid
	Inhibition of melanosome maturation	Arbutin and deoxyarbutin
	Inhibition of protease activated receptor 2	Soybean trypsin inhibitor

18.7 Tác dụng của Laser toning ?

Tiếp theo, chúng ta sẽ xem xét hai bài báo nghiên cứu tác động của laser toning.

Mun et al. đã thực hiện laser toning bằng laser Q-switched Nd:YAG 1064 nm ở 16 bệnh nhân và quan sát tổn thương nám bằng kính hiển vi điện tử và tái tạo thành hình ảnh 3D [16]. Kết quả như sau. Đầu tiên, thể tích tế bào hắc tố giảm và số lượng hắc tố giảm. Thứ hai, hiện tượng “cắt đuôi gai”, trong đó đuôi gai của tế bào hắc tố bị giảm đi, đã được quan sát thấy (Hình 18.3). Thứ ba, các melanosome trưởng thành của giai đoạn IV giảm đi, và thứ tư, các melanosome bị thoái hóa và dấu vết được quan sát thấy. Thứ năm, các melanosome chưa trưởng thành ở giai đoạn I và II không thay đổi (Hình 18.4).

Điều thú vị về bài báo này là hiện tượng “cắt đuôi gai”, đó là việc giảm các đuôi gai của tế bào hắc tố. Các tác giả của bài báo này cho rằng lý do của điều này là do các melanosome giai đoạn IV nằm trên đuôi gai nhiều hơn bất kỳ phần nào khác của tế bào hắc tố, do đó, do hiệu ứng nhiệt phân của laser, đuôi gai biến mất [16]. Tôi coi hiện tượng này là “sự bất hoạt của tế bào hắc tố”. Vai trò quan trọng nhất của melanocytes là tạo melanosome và chuyển chúng đến tế bào sừng.

Do đó, các đuôi gai giảm ngụ ý rằng vai trò của các tế bào hắc tố đã không còn. Tôi nghĩ rằng laser toning gây ra sự bất hoạt melanocyte. Ngoài ra, sau khi làm săn chắc da bằng laser, các melanosome trong tế bào hắc tố biến mất, thể tích tế bào hắc tố trở nên nhỏ hơn và quá trình phân hạch hạt nhân giảm đi, tôi tin rằng đây đều là những dấu hiệu của sự bất hoạt tế bào hắc tố.

Tôi cũng cho rằng cơ chế làm sáng vết nám của laser toning là do cắt đuôi gai chứ không phải phá vỡ melanosome. Trong bài báo về quá trình quang nhiệt chọn lọc dưới tế bào, các melanosome của cá ngựa vằn đã bị phá vỡ bằng tia laser toning (Hình 5.4). Nhưng nếu melanosome bị phá vỡ bên trong tế bào, điều này có dẫn đến việc làm cho tông màu nám tổng thể sáng hơn không? Các hạt hắc tố bị phá vỡ bởi laser toning không biến mất khỏi tế bào mà vẫn bị phá vỡ bên trong tế bào sừng hoặc tế bào hắc tố. Khi hắc tố bị phá vỡ và lan rộng, nó có vẻ sáng khi nhìn bằng kính hiển vi, nhưng tổng lượng hắc tố vẫn không thay đổi. Nói cách khác, không có sự khác biệt lớn khi nhìn bằng mắt thường. Đây là lý do tại sao chúng ta không thể quan sát làm sáng làn da sáng lên ngay lập tức sau khi sử dụng laser toning. Tôi nghĩ rằng hiện tượng cắt bỏ đuôi gai ngăn tế bào hắc tố chuyển melanosome đến tế bào sừng trong ít nhất 2 tuần, vì vậy trong quá trình thay thế thượng bì, tế bào sừng không chứa melanosome phát triển và khuôn mặt sáng lên.

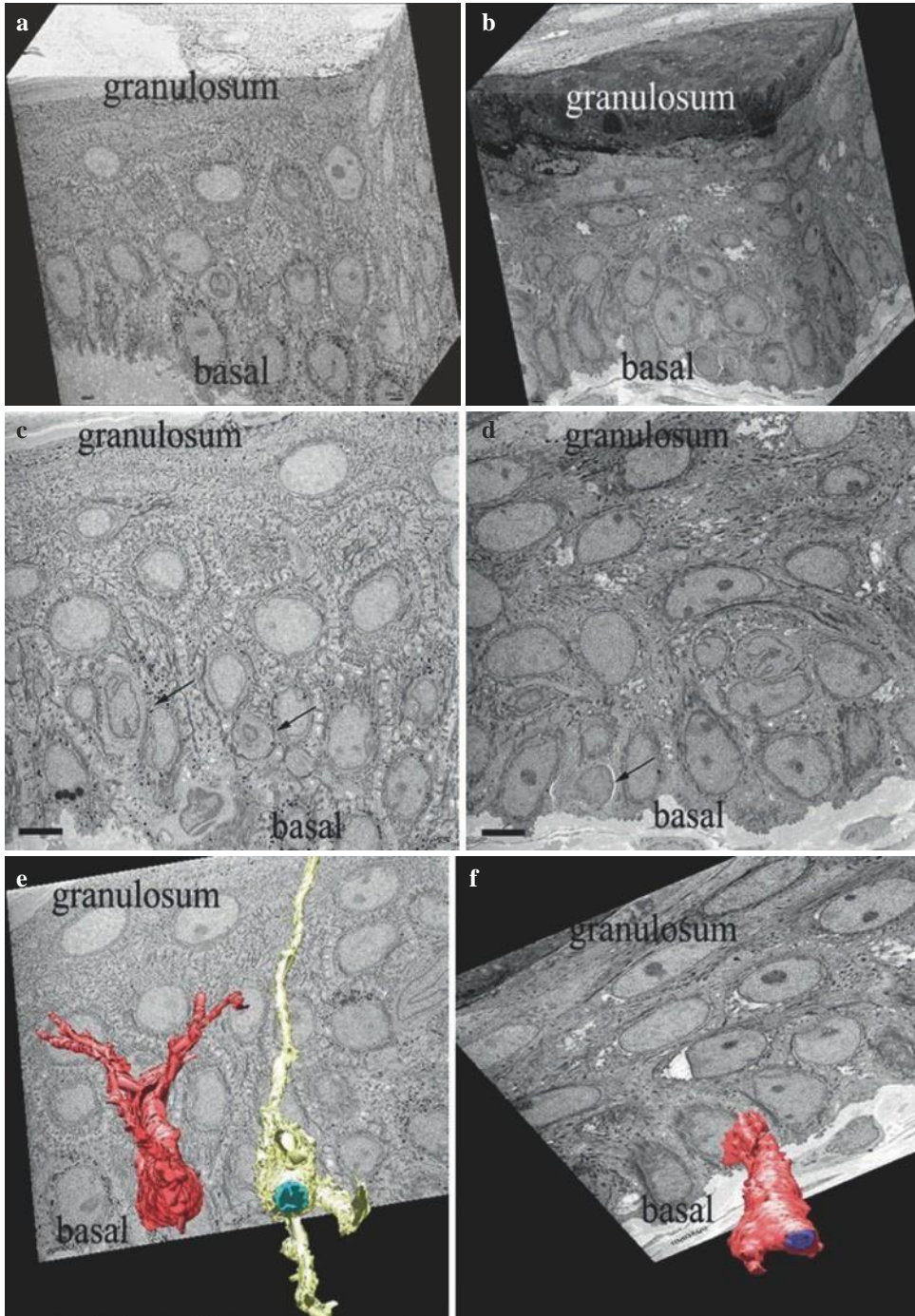


Fig. 18.3 Cấu trúc 3D của tế bào hắc tố ở lớp thượng bì của bệnh nhân nám da. (a), (c) và (e) Hình ảnh điều trị trước bằng laser và (b), (d) và (f) hình ảnh sau điều trị bằng laser. Khối lượng 3D của hơn 500 hình ảnh nối tiếp sử dụng 3VIEW đã được hiển thị bởi IMOD (a và b). (c) và (d) Một trong những hình ảnh nối tiếp để tái tạo 3D của (e) và (f). Mũi tên của (c) và (d) hiển thị các tế bào hắc tố được tái tạo (e) và (f).

Thanh kích thước của (c) và (d) là 5 μ m. Các hình ảnh (e) và (f) hiển thị mô hình bề mặt của các tế bào hắc tố thể hiện thân tế bào và đuôi gai của chúng. Mỗi hạt nhân được gán một màu riêng biệt (e, xanh lục lam; f, xanh lam). Tế bào hắc tố ở bệnh nhân nám có nhiều nhánh và trải dài từ lớp đáy đến lớp hạt (e). Sau khi điều trị bằng laser toning, cấu trúc 3D của tế bào hắc tố chứa ít đuôi gai hơn (f). Sao chép từ [16].

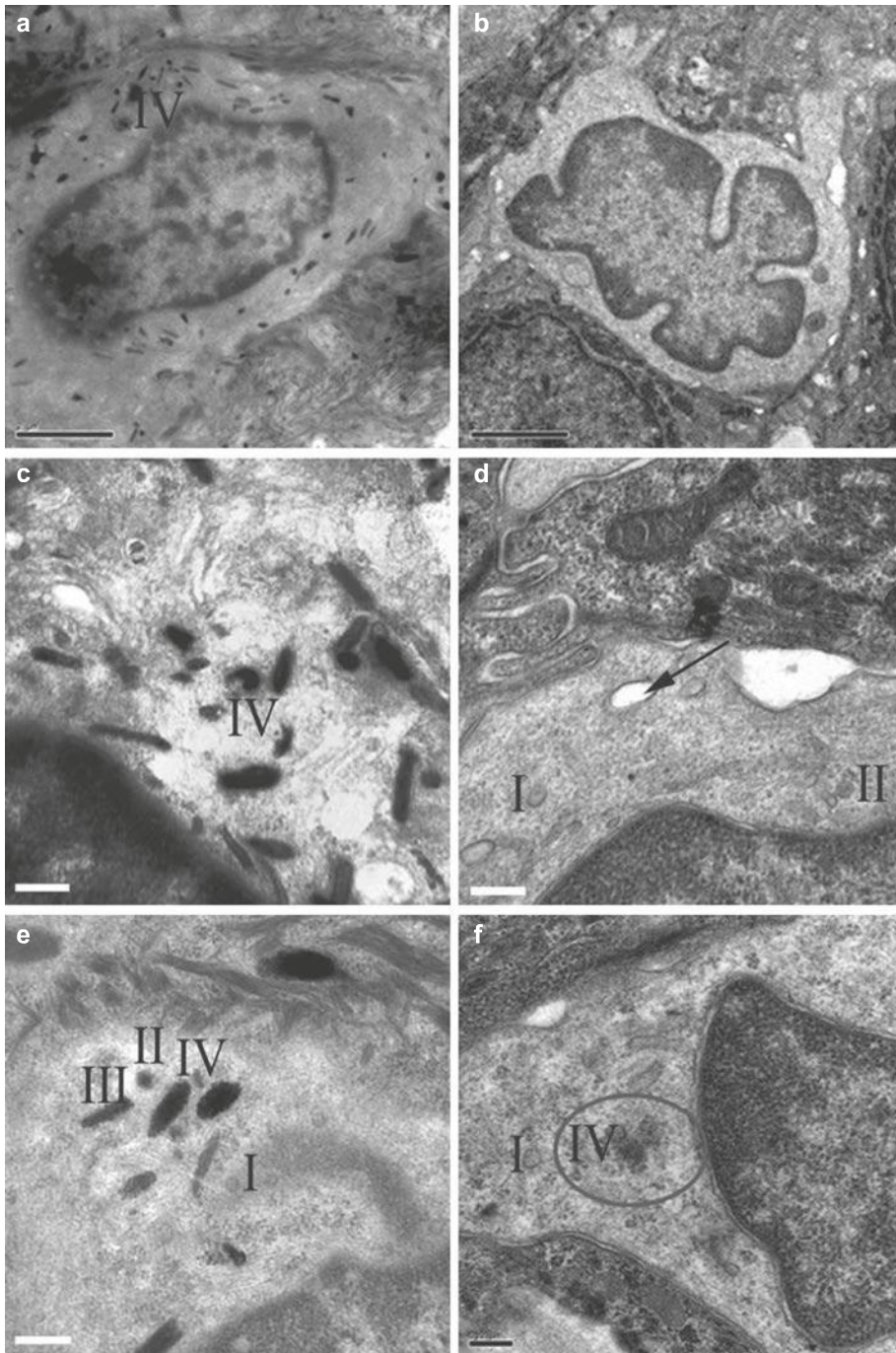


Fig. 18.4 Hình ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua của melanosome trong melanocytes của bệnh nhân nám. Hình ảnh tế bào hắc tố của bệnh nhân bị nám (a, c, e) và sau điều trị sau laser (b, d, f) được so sánh để khảo sát sự thay đổi siêu cấu trúc của melanosome sau điều trị bằng laser. Tế bào hắc tố ở bệnh nhân nám không điều trị bằng laser có nhiều hạt hắc tố (a, c, e). Sau khi điều trị bằng laser toning, các tế bào hắc tố đã giảm đi rất nhiều đã quan sát thấy ít melanosome hơn (b, d, f) và tàn dư (d) và dạng ly giải (f) của melanosome Giai đoạn IV trong tế bào hắc tố. Mũi tên của (d) cho thấy phần còn lại của melanosome Giai đoạn IV. Lysed Giai đoạn IV

melanosome được biểu diễn dưới dạng vòng tròn trong (f). Tuy nhiên, các melanosome ở giai đoạn đầu như Giai đoạn I và II đã được quan sát mà không có bất kỳ thay đổi nào (d, f). Thanh kích thước của (a) và (b) là 2 μm và của (c-f) là 0,2 μm . Sao chép từ [16].

Đây là lý do tại sao laser toning không cải thiện nám ngay lập tức mà làm sáng da mặt sau 4 tuần, sau quá trình tái tạo thượng bì.

Một điều nữa cần đề cập là nhiều người nghĩ rằng laser toning chỉ làm hồng các melanosome trong tế bào hắc tố. Tuy nhiên, hầu hết các melanosome đều nằm trong tế bào sừng, và các tế bào melanosome có các melanosome trưởng thành trong sợi nhánh của chúng, chúng sẽ biến mất sau khi cắt bỏ đuôi gai trong khi các melanosome chưa trưởng thành (giai đoạn I, II) không bị ảnh hưởng bởi laser toning, nghĩa là các tế bào hắc tố không trở nên sáng hơn hoặc biến mất. Do đó, laser toning không chỉ cải thiện tình trạng nám da mà còn làm sáng tông màu tổng thể của khuôn mặt.

Kim et al. quan sát những thay đổi trước và sau khi điều trị bằng laser toning thông qua kiểm tra mô bệnh học [17]. So với da không tổn thương, các mẫu từ tổn thương nám cho thấy khả năng phản ứng gia tăng trong hắc tố và các protein liên quan đến quá trình tạo hắc tố, bao gồm hormone kích thích tế bào hắc tố α (α -MSH), tyrosinase, protein liên quan đến tyrosinase (TRP)-1, TRP-2, yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), và yếu tố tế bào gốc (SCF). Sau khi điều trị bằng laser, vùng da bị nám có biểu hiện giảm số lượng melanosome và giảm biểu hiện của các protein liên quan đến quá trình tạo hắc tố.

Bài viết này cho thấy rằng laser toning làm giảm các protein liên quan đến quá trình hình thành hắc tố. Nói cách khác, laser toning không đơn thuần phá vỡ melanosome mà ức chế quá trình tổng hợp melanin, quá trình này không có tác dụng vĩnh viễn mà quá trình sản xuất melanin tạm thời dừng lại, dẫn đến da sáng lên.

Dựa trên hai bài báo trên, tác dụng làm sáng da của laser toning là do: thứ nhất, ức chế tổng hợp melanin và thứ hai, bằng cách ngăn chặn sự lan truyền của melanosome.

Tuy nhiên, laser toning không ngăn chặn tất cả các giai đoạn của quá trình hình thành hắc tố và các con đường truyền tín hiệu, do đó, một mình laser toning không thể cải thiện tất cả các vết nám. Ngoài ra, nếu có thể chặn các bước khác theo cách khác, thì có thể đạt được kết quả tốt hơn (Hình 18.2). Ví dụ, điều quan trọng là phải bôi kem chống nắng tốt để nó có thể ngăn chặn giữa tia UV và tế bào sừng. Một loại axit tranexamic có thể ngăn chặn giữa tế bào sừng và

tế bào hắc tố cũng sẽ giúp ích.

Các quy trình khác nhau nhằm vào các nguyên bào sợi ở da để cải thiện lớp bì cũng sẽ hữu ích.

18.8 Phương pháp điều trị hiệu quả.

Sau khi phân tích một số bài báo mô học về nám và nguyên nhân gây nám, tôi nghĩ cơ chế hình thành nám như sau [18].

Ở những bệnh nhân có làn da nhạy cảm do di truyền hoặc nội tiết tố, tình trạng viêm nhiễm có thể do kích ứng mãn tính, chẳng hạn như tia UV hoặc mỹ phẩm, điều này có thể phá vỡ hàng rào biểu bì, dẫn đến màng đáy bị tổn thương và viêm nhiễm ở lớp bì. Để bảo vệ làn da bị tổn thương, các sắc tố xuất hiện trên lớp biểu bì, do đó nám xuất hiện.

Vì vậy, tôi nghĩ rằng các phương pháp sau đây có thể hữu ích trong việc điều trị nám da (Bảng 18.2):

Thứ nhất, do không biết được 100% nguyên nhân gây nám nên chúng ta không thể điều trị nám 100%. Nhưng nếu bệnh nhân dùng thuốc tránh thai, việc chuyển sang dùng thuốc tránh thai estrogen liều thấp (ví dụ: Yaz®) có thể hữu ích. Ngoài ra, điều trị nguyên nhân như tránh kích ứng mãn tính (ví dụ: mỹ phẩm) và chống nắng kỹ lưỡng là điều quan trọng nhất đối với điều trị nám (liệu pháp thay đổi hành vi).

Thứ hai, da bị tổn thương cần được sửa chữa. Lớp biểu bì sẽ được hưởng lợi từ chất dưỡng ẩm và điện chuyển ion. Lớp màng đáy sẽ được hưởng lợi từ việc lột da ít gây kích ứng hơn như 50% axit glycolic (GA) và kỹ thuật genesis. Để cải thiện lớp hạ bì, laser không xâm lấn, kỹ thuật genesis và tiêm axit hyaluronic trong da, còn được gọi là “tiêm phát sáng” có thể hữu ích.

Table 18.2 Nguyên nhân và cách điều trị nám hiệu quả. sao chép từ [18]

Căn nguyên — Di truyền, hormone, tia cực tím, mỹ phẩm, etc.	
1.	Rối loạn chức năng hàng rào biểu bì — Dưỡng ẩm, điện di ion.
2.	Phá vỡ màng đáy —peel nông (50% GA), genesis technique
3.	Viêm da — Trẻ hóa không xâm lấn, kỹ thuật gốc, “tiêm phát sáng”
4.	Tăng sắc tố da
1.	Giảm hoạt động của tế bào hắc tố —Laser toning
2.	Ức chế hình thànhmelanosome—Tranexamic acid, vit C, glabridin
3.	Thúc đẩy quá trình thoái hóa melanosome.
I.	Loại bỏ hắc tố thượng bì —Laser toning, 755-nm long-pulsed laser
II.	Loại bỏ hắc tố lớp bì —1064-nm Q-switched laser

Thứ ba, để giảm hoạt động của tế bào hắc tố, laser toning được thực hiện có tác động cắt đuôi tế bào hắc tố. Thuốc làm trắng tại chỗ để ngăn chặn sản xuất melanin có thể hữu ích. Tranexamic acid, ascorbic acid (vitamin C), glabridin, và niacinamide tiết kiệm mà không có tác dụng phụ.

Cuối cùng, sắc tố đã có trên da được coi là sắc tố tự thân và được loại bỏ bằng tia laser sắc tố. Tuy nhiên, vì tia laser có thể làm nặng thêm tình trạng nám nên nên chọn loại laser thích hợp, không có tác dụng phụ, năng lượng yếu. Tôi sử dụng laser toning và laser alexandrite xung dài 755 nm để điều trị nám biểu bì (tham khảo Phần 2.8 trong Chương 2). Laser toning được thực hiện trên toàn bộ khuôn mặt với chế độ PTP là 2,1–2,5 J/cm² và sau đó thực hiện làm săn chắc da một lần ở mức 4 J/cm² hoặc thấp hơn (tham khảo Phần 5.4 trong Chương 5). Năng lượng được sử dụng cho các sắc tố biểu bì trong laser alexandrite xung dài thường là 16–20 J/cm², nhưng tôi sử dụng 8–10 J/cm² trong điều trị nám và tôi coi điểm kết thúc lâm sàng là ban đỏ xuất hiện muộn thường xảy ra khi bệnh nhân đắp mặt nạ xong và sẵn sàng về nhà (tham khảo Phần 10.7 trong Chương 10). Các sắc tố vẫn tồn tại ngay cả sau khi điều trị nám biểu bì kéo dài, hoặc sắc tố có màu xám hoặc xanh lam được coi là nám da và có thể được điều trị bằng laser Nd:YAG 1064 nm Q-switched bằng cách tăng năng lượng, tương tự như điều trị hình xăm.

18.9 Lời khuyên điều trị nám da.

Tôi đã điều trị nám hơn 15 năm và học được rất nhiều điều qua thử và sai. Sau đây là danh sách những lời khuyên có thể hữu ích cho những người mới điều trị nám [19].

Đầu tiên, khi một bệnh nhân nám lần đầu tiên đến khám, bạn nên kiểm tra xem trước đó đã thử điều trị gì chưa. Bạn cũng nên hỏi liệu phương pháp điều trị có hiệu quả hay có bất kỳ tác dụng phụ nào không. Nếu không có tác dụng phụ và nó có hiệu quả, và chỉ có vấn đề tái phát thì quy trình tương tự có thể được lặp lại. Nhưng nếu có tác dụng phụ, nên cân nhắc thay đổi cách điều trị. Ví dụ, nếu trước đây đã thực hiện laser toning và đã xảy ra hiện tượng giảm sắc tố lốm đốm, thì không nên thử lại laser toning và có thể dự đoán rằng nó sẽ không dễ dàng cải thiện bằng phương pháp điều trị nám thông thường.

Thứ hai, bạn không nên nói với bệnh nhân rằng nám da có thể chữa khỏi 100%. Bất chấp tất cả các phương pháp điều trị nám, bao gồm liệu pháp hành vi, dùng thuốc và điều trị bằng laser, nám không thể được điều trị 100%. Ngoài ra, cần phải điều trị nhiều lần. Gần đây tôi nghĩ rằng nên thực hiện laser toning 20–30 lần thay vì 10 lần khi điều trị nám da.

Thứ ba, không nên nhấn mạnh vào việc làm sáng toàn bộ khuôn mặt mà là cải thiện các sắc tố tối màu để phù hợp với tông màu tổng thể của khuôn mặt. Điều này áp dụng cho tất cả các phương pháp điều trị nám, bao gồm cả nám da. Không dễ để làm sáng tông màu của toàn bộ khuôn mặt. Sẽ dễ dàng hơn để làm cho các đốm đen hoặc nám trở nên sáng hơn và điều này cũng có ít tác dụng phụ hơn.

Thứ tư, phương pháp điều trị kết hợp là cần thiết. Có rất nhiều nguyên nhân và cơ chế hình thành nám da và không có một phương pháp điều trị nám duy nhất. Tuy nhiên, như đã giải thích ở trên, cơ chế cơ bản của mỗi phương pháp điều trị nên được xem xét để cơ chế không chồng chéo.

Thứ năm, không phải tất cả mọi người đều phản ứng giống nhau đối với mỗi phương pháp điều trị. Một số bệnh nhân có thể phát triển tác dụng phụ. Do đó, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận bất cứ khi nào điều trị được thực hiện để xem liệu có bất kỳ dấu hiệu cải thiện hoặc tác dụng phụ nào không.

Thứ sáu, nám tái phát. Do đó, một điều trị duy trì nên được chuẩn bị trước. Phòng ngừa thông qua liệu pháp hành vi cũng là cần thiết và cần có sự tư vấn đầy đủ với bệnh nhân về việc cải thiện môi trường da và lặp lại liệu pháp điều trị bằng laser.

Tài liệu tham khảo

1. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.
2. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):151–63.
3. Negishi K, Kushikata N, Tezuka Y, Takeuchi K, Miyamoto E, Wakamatsu S. Study of the incidence and nature of "very subtle epidermal melasma" in relation to intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg*. 2004;30(6):881–6. discussion 6
4. Choi CP, Yim SM, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Retreatment using a dual mode of low-fluence Q-switched and long-pulse Nd:YAG laser in patients with melasma aggravation after previous therapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(3):129–34.
5. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):76–87.
6. Lee WJ, Kim YJ, Noh TK, Chang SE. Formation of new melasma lesions in the periorbital area following high-fluence, 1064-nm, Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(3):163–5.
7. Kang S, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's dermatology*. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
8. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):e228–33.
9. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):228–37.
10. Textbook compilation committee in Korean Dermatological Association. *Text book of dermatology 6th edition (Korean)*. Seoul: Daehanuihak; 2014.
11. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*: Elsevier; 2018.
12. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):165–86.
13. Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem*. 2007;282(38):27557–61.
14. Kondo T, Hearing VJ. Update on the regulation of mammalian melanocyte function and skin pigmentation. *Expert Rev Dermatol*. 2011;6(1):97–108.
15. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461–5.
16. Mun JY, Jeong SY, Kim JH, Han SS, Kim IH. A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *J Electron Microsc*. 2011;60(1):11–8.
17. Kim JE, Chang SE, Yeo UC, Haw S, Kim IH. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(2):167–71.
18. Lee JD, Lee JK, Oh MJM. *Principles and choice of laser treatment in dermatology*. Singapore: Springer; 2020.
19. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11–20.

